

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-504930

(43) 公表日 平成11年(1999)5月11日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
9/127		9/127	L
31/19		31/19	
31/405		31/405	
31/60	ABE	31/60	ABE
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平8-533753	(71) 出願人	シェリング アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国, デー-13353 ベルリ ン, ミュラーシュトラッセ 178
(86) (22) 出願日	平成8年(1996)5月9日	(72) 発明者	クラウス, ベルナー ドイツ連邦共和国, デー-13505 ベルリ ン, トゥルムファルゲンシュトラッセ 39 ア
(86) 翻訳文提出日	平成9年(1997)11月5日	(72) 発明者	ミュシック, ベーター ドイツ連邦共和国, デー-16321 ラテブ ルク, ビーセンタラー ベク 3
(86) 国際出願番号	PCT/EP96/01936	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(87) 国際公開番号	WO96/35429		
(87) 国際公開日	平成8年(1996)11月14日		
(31) 優先権主張番号	19518221.9		
(32) 優先日	1995年5月10日		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP, NO, U S		

(54) 【発明の名称】 粒子を含む医薬製剤の生理的適合性を改良するための非ステロイド系抗炎症剤の使用

## (57) 【要約】

殺粒子を含むキャリアー系への添加物として非ステロイ  
ド系抗炎症阻害剤を使用し、これを投与すると心臓/循環  
系に対する副作用を減じることができる。

(2)

特表平11-504930

【特許請求の範囲】

1. 粒子を含む薬学製剤の生理的適合性を改良するための非ステロイド系抗炎症剤の使用。
2. 請求項1記載のアセチルサリチル酸、インドメタシン (INN)、イブプロフェン (INN) 又はケトプロフェン (INN) の使用。
3. マグネサイト、ナノ粒子、カビソーム又はリボソーム又は粒子を含むキャリア系への添加物としての請求項1記載の非ステロイド系抗炎症剤の使用。
4. 造影剤を含むリボソームへの添加物としての請求項1記載の非ステロイド系抗炎症剤の使用。
5. 診断薬及び/又は治療薬を有し、粒子を含むキャリア系への添加物としての請求項1記載の非ステロイド系抗炎症剤の使用。
6. 少なくとも1つの非ステロイド系抗炎症剤と組み合わせられ、少なくとも1つのX線及び/又はNMR造影剤を含有する医薬製剤。
7. 少なくとも1つの非ステロイド系抗炎症剤と組み合わせられ、リボソーム中にカプセル化された少なくとも1つのX線及び/又はNMR造影剤を含有する請求項6記載の医薬製剤。
8. アセチルサリチル酸を含有する請求項6及び/又は7記載の医薬製剤。

(3)

特表平11-504930

## 【発明の詳細な説明】

粒子を含む医薬製剤の生理的適合性を改良するための非ステロイド系抗炎症剤の使用

## 発明の対象

この発明は、特許請求の範囲に特徴づけられる対象、すなわち粒子を含む医薬製剤の生理的適合性を改良するための非ステロイド系抗炎症剤の使用に関する。

## 技術の現状

例えば、リボソーム、マグネタイト、カビソーム (cavisome)、ナノ粒子などの粒子を含む医薬製剤は、過去何年にもわたり、診断においても治療においても、その意義を増してきている。これら粒子系の幾つかは、とくにリボソーム及びカビソームは、診断に重要な化合物、例えば、造影剤などを、又は治療に使用する物質、例えば、ゲンタマイシン (INN) などを輸送するキャリアー系として、それ自体が適している (Seltzer S: Liposomes in Diagnostic Imaging, Gregoriadis G (編集), Liposomes as Drug Carriers, J.Wiley & Sons, Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1988)。

このような粒子ビヒクル系は、静脈投与後に単核性食細胞系 (RES) の器官に優先して蓄積され、このとき肝臓と脾臓における濃度が最大に達した (Krause, W. et al., J. Liposome Research 1995; 5: 1-26)。

国際特許出願 WO88/09165 は、ヨウ素含有 X 線造影剤を含む注射用の水性リボソーム製剤並びに対応する製剤の製造方法について記

述している。粒子サイズ (0.15 ~ 0.3  $\mu\text{m}$ ) 並びに造影剤封入量が高い (ヨウ素 / 脂質の比 1.5 ~ 6) ことによって、これらの製剤は、とくに肝臓の画像表示に適している。

とくに診断に使用される微粒子を含む製剤、そしてここでまた、とりわけ X 線診断 (古典的 X 線方法、しかし、コンピュータ断層撮影法も含む) に使用される製剤については非常に高い用量が要求され、ぜひとも必要な脂質の用量は、10 g 及びそれ以上のオーダーになる。その結果、細胞内皮系 (RES) と他の防御機構が強く活性化される。これは、とりわけ次に記するような諸反応を引き起こす

(4)

特表平11-504930

ことがある：すなわち、平均血圧及び動脈圧並びに抹消抵抗の低下、脈拍数の増加、収縮性の増大、心拍出量の増加及肺循環圧の増加である。

Waddellら (J.Lab.Clin.Med. 1955; 45: 697-710) は、患者に脂質エマルジョンを注射した後におけるこれらの副作用について次のように記述している：すなわち、顔と首の皮膚が赤くなり、熱を感じ、気持が不安で、胸部に狭窄と圧力を感じ、シアノシス (cyanosis)、そして背中に強い痛みが走るなどである。抗ヒスタミン剤を投与しても、これらの副作用を除き、又は緩和する状態にはならない。

Behan ら (AJR 1993; 160: 399-405) は、ヘルフルオロオクチルプロミドのエマルジョンを注入すると同様な副作用が連続して見られることを観察した。副作用効果は、ヒドロコルチゾンによって緩和することができたものの、この化合物を、コンピュータ断層撮影に導入することは、副作用のリスクが高いために行われない。同様な結果が、Vercellottiら (Blood 1982; 59: 1299-1304) によって記された。

Rabinoviciら (Circ.Shock 1990; 31: 431-445) は、ヘモグロビ

ンをカプセル化したりボソームが示す望ましくない作用を、PAF (血小板活性化因子) の遊離に起因するものと考えて、PAFアンタゴニストを投与してこれを阻害することを試みたが、成功しなかった。

Rosenberg ら (Vestn.Rentgenol.Radiol. 5; 35-8, 1993)の記述のよると、ホジキンリンパ腫、肝硬変又は肝腫瘍をもつ患者に、ジアトリゾ酸塩を含むリボソームを注射した後で、患者30%の体温が上昇し発熱などの副作用が見られる。プレドニゾン (INN) 及びビボロフェンで前治療をしておくと、これらの副作用効果は減少乃至は除去された。

驚くべきことには今回の発見によると、非ステロイド系抗炎症剤を、粒子を含む製剤にじかに添加すると、心臓循環系に対する望ましくない効果が減少するばかりでなく、これを完全に阻止することさえできる。

非ステロイド系抗炎症剤なしの場合には、投与のすぐ後で副作用が起こるだけに、これはとくに驚くべき結果を示している (図1参照)。非ステロイド系抗炎

(5)

特表平11-504930

症剤による副作用の抑制は、従って、すでに投与開始のとき血路に存在する薬剤の僅かな初期濃度で効果が得られる。

#### 発明対象の記述

この発明の対象は、粒子を含む医薬製剤の生理的適合性を改良するための非ステロイド系抗炎症剤の使用である。

粒子を含む医薬製剤として、マグネタイト、ナノ粒子、カビソーム又はリボソームがあり、とくにリボソームがよく、これらはX線造影剤又はNMR造影剤を含有させて使用することができる。診断薬又は治療薬のキャリアーとして役に立つ粒子もまた考慮される。

いずれの場合にも該製剤は、通常の用量で投与され、そして通常の薬剤添加物を含有することができる。

非ステロイド系抗炎症剤としては、例えば、アセチルサリチル酸、インドメタシン (INN)、イブプロフェン (INN) 又はケトプロフェン (INN)、とくにアセチルサリチル酸、が使用される。抗炎症剤は、通常の用量、例えば、アセチルサリチル酸では0.1 50 mg/kg体重、好ましくは 5~15 mg/kg体重の用量で薬剤に含有されてよい。

従って、このような医薬製剤及び薬剤も本発明の対象である。

次の実施例は、範囲を限定することなく発明を説明するものである。

#### 実施例 1

ベントバルビタールナトリウム塩 (60 mg/kg、腹腔内注射) を用いて雄のウィスターラット (350 g, N=6) の麻酔を行い、引き続いてX線造影剤イオブロミド (INN) を封入したリボソームの静脈注射を行った。リボソーム微粒子の直径は、約 0.5  $\mu$ mで、その成分は、大豆ホスファチジルコリン/コレステロール/ステアリン酸 (4:5:1、マンニトール懸濁液) であった。用量は、ヨウ素300 mg/kg、注射速度は、ヨウ素100 mg/kg/分を用いた。コントロール試料として、マンニトール溶液 (300ミリモル、同一の容積) が動物N=4に試験された。さらにラットのグループN=6の試験で、リボソーム懸濁液に注射器内でアセチルサリチル酸溶液 (Aspisol[商標]、4 mg/m

(6)

特表平11-504930

1)を加えて混合した。

リボソーム製剤を投与するとコントロールのマニトールに対して平均血圧が(開始時期の値の60%まで)大きく低下するに至っ

た。アセチルサリチル酸を添加することにより、リボソームで通常観察される血行動態の副作用が完全に阻止された。

この結果は、図1に表される。

#### 実施例2

ドイツ農村産の雄豚(40kg, N=6)にアザペロン/ケタミン(1.5/10 mg/kg)の前投薬を行ってから挿管し、笑気/酸素(3:1)及び1体積%のエンフルレンの混合ガスを吸わせた。バンクロニウムブロミド 0.1 mg/kgを用いて筋肉の弛緩をしてから、右頸静脈並びに右頸動脈にカニューレを挿入した。頸静脈を経て右心室を通り肺動脈へと肺動脈圧(PAP)を測定するためのカテーテル先端型血圧計を押し入れた。血圧(BP)と左心室圧(LVP)を測定するために二重センサ式先端型血圧計を頸動脈を通して内挿した。心電図(EKG)、心拍数(HR)及び血圧上昇乃至は降下速度(dp/dtの最大値及び最小値)を同様に連続記録した。さらに胸部の縦隔切開を行ってから右心室の拍出量(SV)と心拍出量(CO)を測定した。

引き続き相応の適応時間をおいてから、X線造影剤を封入したリボソームを動物に注入した。微粒子の直径は、約 0.2  $\mu$ mで、その成分は、大豆ホスファチジルコリン/コレステロール/大豆ホスファチジルグリセロール(6:3:1)であった。用量は、ヨウ素が10乃至は250 mg/kg、注射速度は、ヨウ素10 mg/kg/分を用いた。豚にリボソーム製剤(ヨウ素10 mg/kg)を投与すると、PAPの値が増加し、COの値が減少した。

アセチルサリチル酸(ASA、10 mg/kg)を前投薬しておくで循環系の副作用を完全に阻止することができた(図2及び3)。リボソームを注入する5分前にASA(10 mg/kg)を前投しておくで、用量が250 mg/kgのリボソームで、あらゆる

(7)

特表平11-504930

副作用を完全に阻止することもできた(図4)。

特表平11-504930

(8)

【図1】

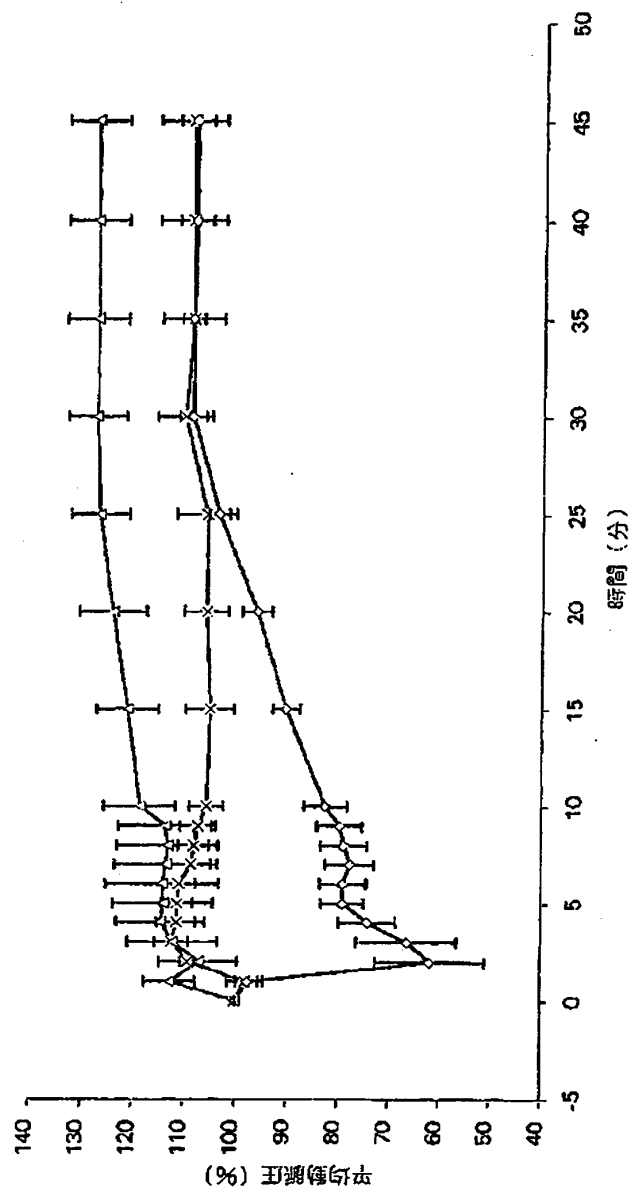


Fig. 1: アセチルサルリチル酸なし (◇) のリボソーム、アセチルサルリチル酸あり (△) のリボソーム及びアセチルサルリチル酸あり (×) のマンニトール溶液を注射した後におけるラットの平均動脈圧 (N=6, 中央値±SEM) の時間的経過



特許第11-504930

(9)

【図2】

リボソーム (A S S 10mg/kg添加) 及び前投薬なしのリボソームを  
豚に用いたときの血漿フェール

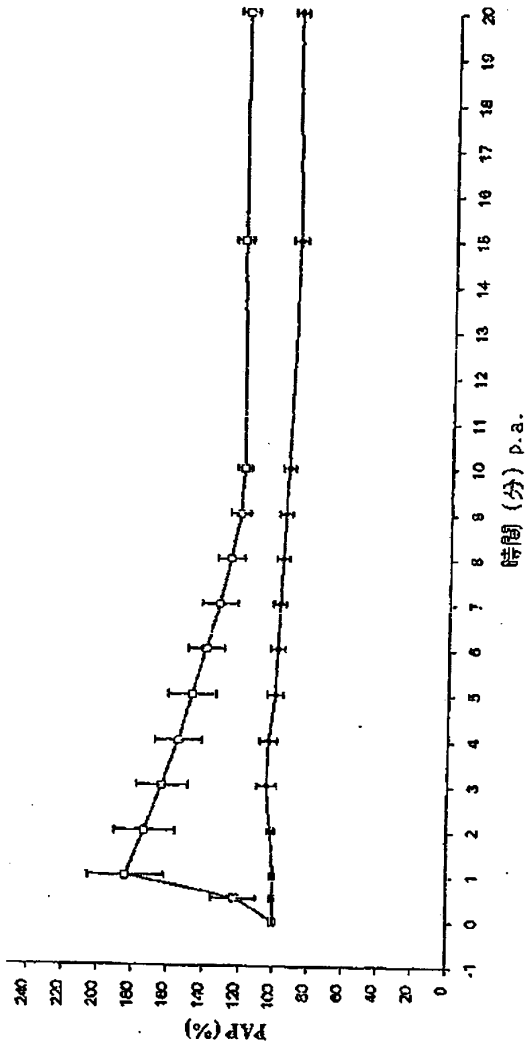


Fig. 2: アセチルサリチル酸の前投薬なし (□) 乃至はアセチルサリチル酸の前投薬あり (◆) のリボソーム (ヨツ薬 10mg/kg) を注射した後に於けるドイツ農産豚の肺動脈圧 (PAP) (N = 6、中央値 ± SEM) の時間的経過

特許平11-504930

(10)

【図3】

リボソーム (A S S 10mg/kg添加) 及び前投薬なしのリボソームを  
豚に用いたときの血液アル

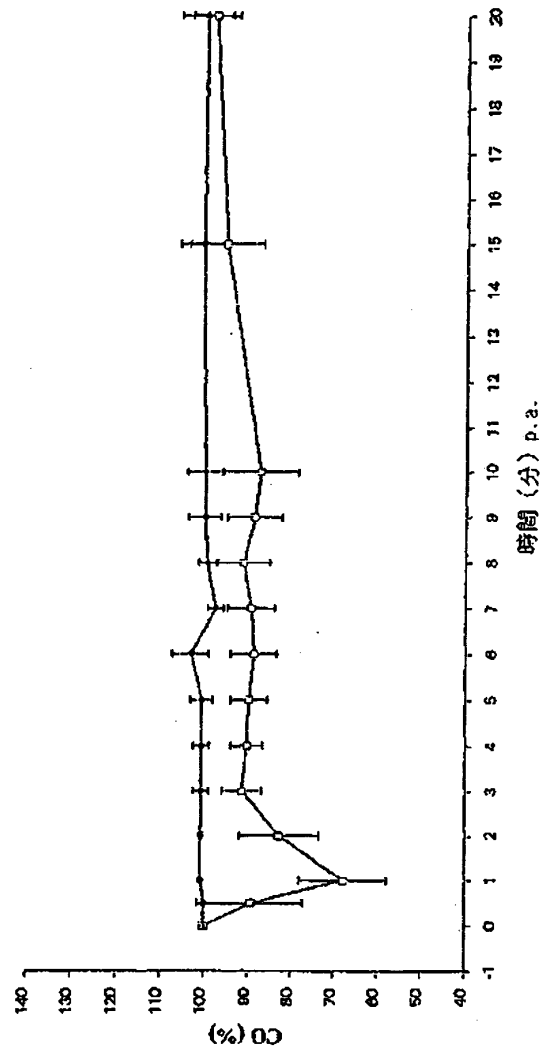


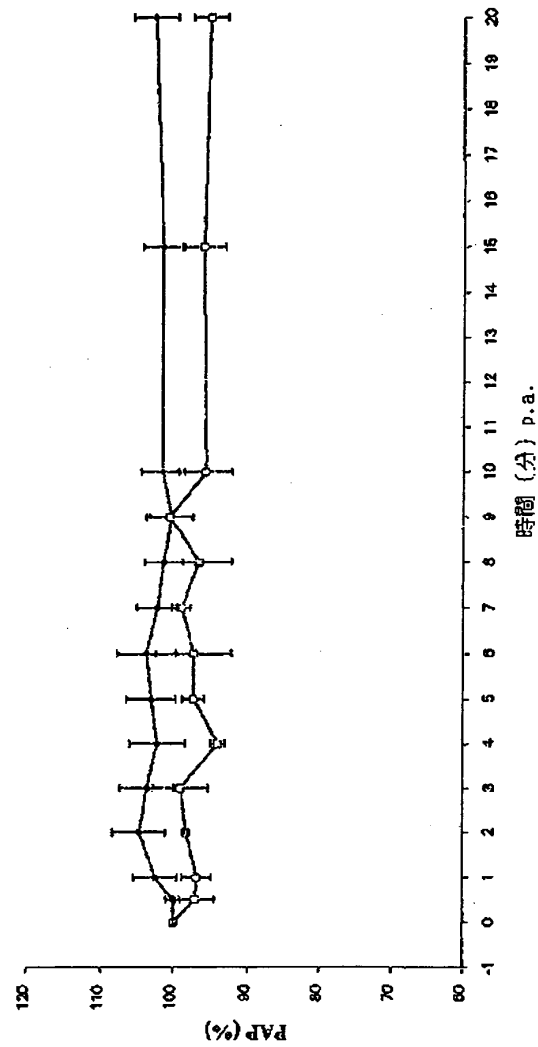
Fig. 3: アセチルサリチル酸の前投薬なし (□) 乃至はアセチルサリチル酸の前投薬あり (◆) のリボソーム (30mg/kg) を注射した後に於けるドーズ依存性豚の右心室における心拍出量 (CO) (N = 6、中央値 ± SEM) の時間的経過

(11)

特表平11-504930

【図4】

前投薬 (A.S.S10mg/kg) を行った後のリボゾーム (ヨウ素250mg/kg)  
の血液プール



アセチルサリチル酸を前投薬した (◆) リボゾーム (ヨウ素250mg/kg)  
を注射した後におけるドイッ農村産豚の肺動脈圧 (PAP)  
(N=3、中央値±SEM) を、コントロール (ワルトラビスト)  
(□) と比較して示した時間的経過

Fig. 4:

(12)

特表平11-504930

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/60 A61K31/405 A61K31/19 A61K9/127	
According to International Patent Classification (IPC) or to both: national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Abstracts documents searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K	
Documents searched over the minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Cite of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	CANCER IMMUNOL. IMMUNOTHER.. vol. 36, no. 1, 1993, pages 45-51, XP038684113 W. FUJIMAKI ET AL.: "Effect of ibuprofen on monocyte activation by liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (CEP 19835a): can ibuprofen reduce fever and chills without compromising immune stimulation?" see the whole document
A	WO.A.88 09165 (BRACCO INDUSTRIA CHINICA SPA) 1 December 1988 cited in the application
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Parent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document not published on or after the international filing date "C" document which may throw doubt on priority claimed or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other cited docu- ments, such combinations being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	
9 October 1996	
Date of mailing of the international search report	
17. 10. 96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 518 Patentamt 2 NL-2200 LA Hayek Tel. (+31-70) 240-2040, Telex 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 240-3015	
Authorized officer Klaver, T	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

(13)

特表平11-504930

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. Indication of patent family members

Inventor / Applicant No.

PCT/EP 96/01936

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD-A-8809155	01-12-88	CH-A- 672733	20-12-89
		AU-B- 612371	11-07-91
		AU-A- 1885488	21-12-88
		CA-A- 1303978	23-06-92
		DE-A- 3874485	15-10-92
		EP-A- 0314764	10-05-89
		JP-T- 2580192	25-01-96
		US-A- 5445810	29-08-95
		US-A- 5312615	17-05-94
		ZA-A- 8803449	16-11-88

Form PCT/ISA/210 (patent family member) (July 1992)

(14)

特表平11-504930

---

フロントページの続き(51)Int.Cl.<sup>°</sup>

識別記号

F I

A 61 K 49/00  
49/04A 61 K 49/00  
49/04C  
A

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

1. Use of non-steroid system anti-inflammatory agent for improving physiological compatibility of pharmaceutical-sciences pharmaceutical preparation containing particle.
2. Use of acetylsalicylic acid according to claim 1, indomethacin (INN), ibuprofen (INN), or ketoprofen (INN).
3. Carrier containing magnetite, nano particle, mold SOMU, liposome, or particle Use of the non-steroid system anti-inflammatory agent according to claim 1 as an additive to a system.
4. Use of non-steroid system anti-inflammatory agent according to claim 1 as additive to liposome containing contrast medium.
5. Use of non-steroid system anti-inflammatory agent according to claim 1 as additive to carrier system which has diagnostic drug and/or remedy and contains particle.
6. Physic pharmaceutical preparation which is combined with at least one non-steroid system anti-inflammatory agent, and contains at least one X-ray and/or NMR contrast medium.
7. Physic pharmaceutical preparation containing at least one X-ray and/or NMR contrast medium which were combined with at least one non-steroid system anti-inflammatory agent, and were encapsulated in liposome according to claim 6.
8. Claim 6 containing acetylsalicylic acid, and/or physic pharmaceutical preparation given in seven.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

Object of use invention of the non-steroid system anti-inflammatory agent for improving the physiological compatibility of the physic pharmaceutical preparation containing a particle This invention relates to use of the non-steroid system anti-inflammatory agent for improving the physiological compatibility of the object characterized to a claim, i.e., the physic pharmaceutical preparation containing a particle.

The technical present condition For example, the physic pharmaceutical preparation containing particles, such as liposome, magnetite, mold SOMU (cavisome), and a nano particle, has been increasing the meaning also in a therapy over many past years also in a diagnosis. Some of especially these particles systems liposome and mold SOMU a compound important for a diagnosis, for example, a contrast medium etc., -- or as a carrier system which conveys the matter used for a therapy, for example, gentamycin etc., (INN) itself is suitable (Gregoriadis G [ Liposomes in Diagnostic Imaging and ] (edit) Seltzer S: [ ] --) Liposomes as Drug Carriers, J.Wiley & Sons, Ltd., Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 1988.

Such a particle vehicle system was given priority to and accumulated in the organ of a single \*\*\*\* mononuclear phagocyte system (RES) after vein administration, and the concentration in liver and a spleen reached max at this time (Krause, W. et al., J.Liposome Research 1995; 5:1-26).

International patent application WO 88/09165 The manufacture approach of the pharmaceutical preparation corresponding to the aqueous liposome pharmaceutical preparation list containing an iodine content X-ray contrast medium for injection is described. By the thing with the high (ratio of iodine/lipid 1.5-6) amount of contrast-medium enclosure, especially these pharmaceutical preparation fits the image display of liver at the grain-size (0.15 - 0.3  $\mu\text{m}$ ) list.

A dosage very high about the pharmaceutical preparation containing the particle used especially for a diagnosis and the pharmaceutical preparation especially used for an X-ray diagnosis (the classic X-ray approach, however a computed tomography are also included) here again is required, and the dosage of a surely required lipid becomes 10g and the order beyond it. Consequently, a cell inner-bark system (RES) and other defense mechanisms are activated strongly. This is the increment in the fall of the peripheral resistance, the increment in a pulse rate, contractile increase, and increment \*\*\*\*\* of a cardiac output at :, i.e., mean blood pressure, which may trigger many reactions which are especially described below, and an arterial-blood-pressure list.

Waddel and others (J. Lab.Clin.Med.1955; 45:697-710) is that the skin of :, i.e., a face, which has described these side effects after injecting a patient with a lipid emulsion as follows, and a neck becomes red, and sense heat, and a feeling is uneasy, sense a constriction and a pressure for a thorax, and cyano cis- (cyanosis) and a pain strong against the back run etc. Even if it prescribes an antihistamine for the patient, it will not be in the condition of easing, removing these side effects.

Behan \*\* (AJR 1993; 160:399-405) -- impregnation of the emulsion of perfluoro-octyl bromide observed that the same side effect was seen continuously. Although the side-effect effectiveness was able to be eased by hydrocortisone, since the risk of a side effect is high, introducing this compound into



computerized transaxial tomography does not have a line crack. The same result described by Vercellotti and others (Blood 1982; 59:1299-1304).

Although Rabinovici and others (Circ.Shock 1990; 31:431-445) tried to consider that the operation which the liposome which encapsulated hemoglobin shows and which is not desirable originates in isolation of PAF (platelet activating factor), to prescribe a PAF antagonist for the patient, and to check this, he was not successful.

Rosenberg \*\* (8 Vestn.Rentgenol.Radiol.5; 35- 1993) -- description -- depending -- if -- the Hodgkin lymphoma, liver cirrhosis, or the hepatophyma -- having -- a patient -- JIATORIZO acid chloride -- containing -- liposome -- having injected -- after -- a patient -- 30% of temperature rises and side effects, such as generation of heat, are seen.

When the pre-therapy was carried out by prednisolone (INN) and PIPOROFEN, such side-effect effectiveness was decreased or removed.

If a particle is direct added [ the pharmaceutical preparation which contains a non-steroid system anti-inflammatory agent according to this discovery ] to a surprising thing, the effectiveness over a heart circulation system which is not desirable not only decreases, but preventing this completely will even be made to it.

Because a side effect happens just after administration in having no non-steroid system anti-inflammatory agent, this shows the surprising result especially (refer to drawing 1 ). Control of the side effect by the non-steroid system anti-inflammatory agent follows, and effectiveness is acquired by the slight initial concentration of the drugs which already exist in \*\*\*\* at the time of administration initiation.

Description for invention The object of this invention is use of the non-steroid system anti-inflammatory agent for improving the physiological compatibility of the physic pharmaceutical preparation containing a particle.

As physic pharmaceutical preparation containing a particle, these can use it, especially liposome being good and making an X-ray contrast medium or an NMR contrast medium contain by there being magnetite, a nano particle, mold SOMU, or liposome. The particle which is helpful as a carrier of a diagnostic drug or a remedy is also taken into consideration.

In any case, this pharmaceutical preparation is prescribed for the patient by the usual dosage, and can contain the usual drug additive.

a non-steroid system anti-inflammatory agent -- \*\* -- if it carries out -- an acetylsalicylic acid, indomethacin (INN), ibuprofen (INN), or ketoprofen (INN) -- especially acetylsalicylic-acid \*\* is used. an anti-inflammatory agent -- the usual dosage, for example, an acetylsalicylic acid, -- 0.1 50 mg/kg weight -- desirable -- You may contain to drugs by the dosage of 5 - 15 mg/kg weight.

Therefore, such physic pharmaceutical preparation and drugs are also the object of this invention.

The following example explains invention, without limiting the range.

Example 1 Male Wistar rats (350g, N= 6) were anesthetized using the pentobarbital sodium salt (60 mg/kg, intraperitoneal injection), and the intravenous injection of the liposome which enclosed X-ray-contrast-medium iopromido (INN) succeedingly was performed. The diameter of a liposome particle is abbreviation. It was 0.5 micrometers and the component was soybean phosphatidylcholine / cholesterol / stearin acid (4:5:1, mannitol suspension). A part for iodine 100 mg/kg/was used for iodine 300 mg/kg and an injection rate by the dosage. As a control sample, the mannitol solution (300 millimol, the same volume) was examined by the animal N= 4. Furthermore, by the trial of the group N= 6 of a rat, within the syringe, the acetylsalicylic-acid solution (Aspisol [a trademark] and 4mg/(ml)) was added, and it mixed to liposome suspension.

Administration of liposome pharmaceutical preparation came to reduce mean blood pressure greatly to the mannitol of control (to 60% of the value of an initiation stage). By adding an acetylsalicylic acid, the side effect of the hemodynamics usually observed by liposome was prevented completely.

This result is expressed to drawing 1 .

Example 2 After performing the premedication of the azaperone/ketamine (1.5/10 mg/kg) to the boar from the German farm village (40kg, N= 6), intubation was carried out, and laughing gas / oxygen (3:1),

and the mixed gas of the enflurane of 1 volume % were made to inhale. Pancuronium bromide After carrying out muscular relaxation using 0.1 mg/kg, cannula was inserted in the right carotid artery at the right jugular vein list. The catheter tip mold sphygmomanometer for measuring a pulmonary artery pressure (PAP) to the pulmonary artery through a right ventricle through a jugular vein was pushed. In order to measure blood pressure (BP) and systemic-heart room pressure (LVP), it carried out interpolation close [ of the duplex sensor type tip mold sphygmomanometer ] through the carotid artery. Continuation record of an electrocardiogram (EKG), a heart rate (HR) and elevation of blood pressure, or the fall velocity (the maximum and the minimum value of  $dP/dt$ ) was carried out similarly. After performing the mediastinotomy of a thorax furthermore, the cardiac output (SV) and the cardiac output (CO) of a right ventricle were measured.

After setting suitable accommodation time succeedingly, the liposome which enclosed the X-ray contrast medium was poured into the animal. The diameter of a particle is abbreviation. 0.2 It was mum and the component was soybean phosphatidylcholine / cholesterol / soybean phosphatidylglycerol (6:3:1). As for 10 or 250 mg/kg, and an injection rate, a part for iodine 10 mg/kg/was used for the dosage by iodine. It is liposome pharmaceutical preparation (iodine 10 mg/kg) to a pig.

When a medicine was prescribed for the patient, the value of PAP increased and the value of CO decreased.

When the premedication of the acetylsalicylic acid (ASA, 10 mg/kg) was carried out, the side effect of the circulatory system was able to be prevented completely ( drawing 2 and 3). When ASA (10 mg/kg) was front-\*(ed) to five quotas which pour in liposome, the dosage was also able to prevent all side effects completely by the liposome of 250 mg/kg ( drawing 4 ).

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DRAWINGS**

---

[Drawing 1]

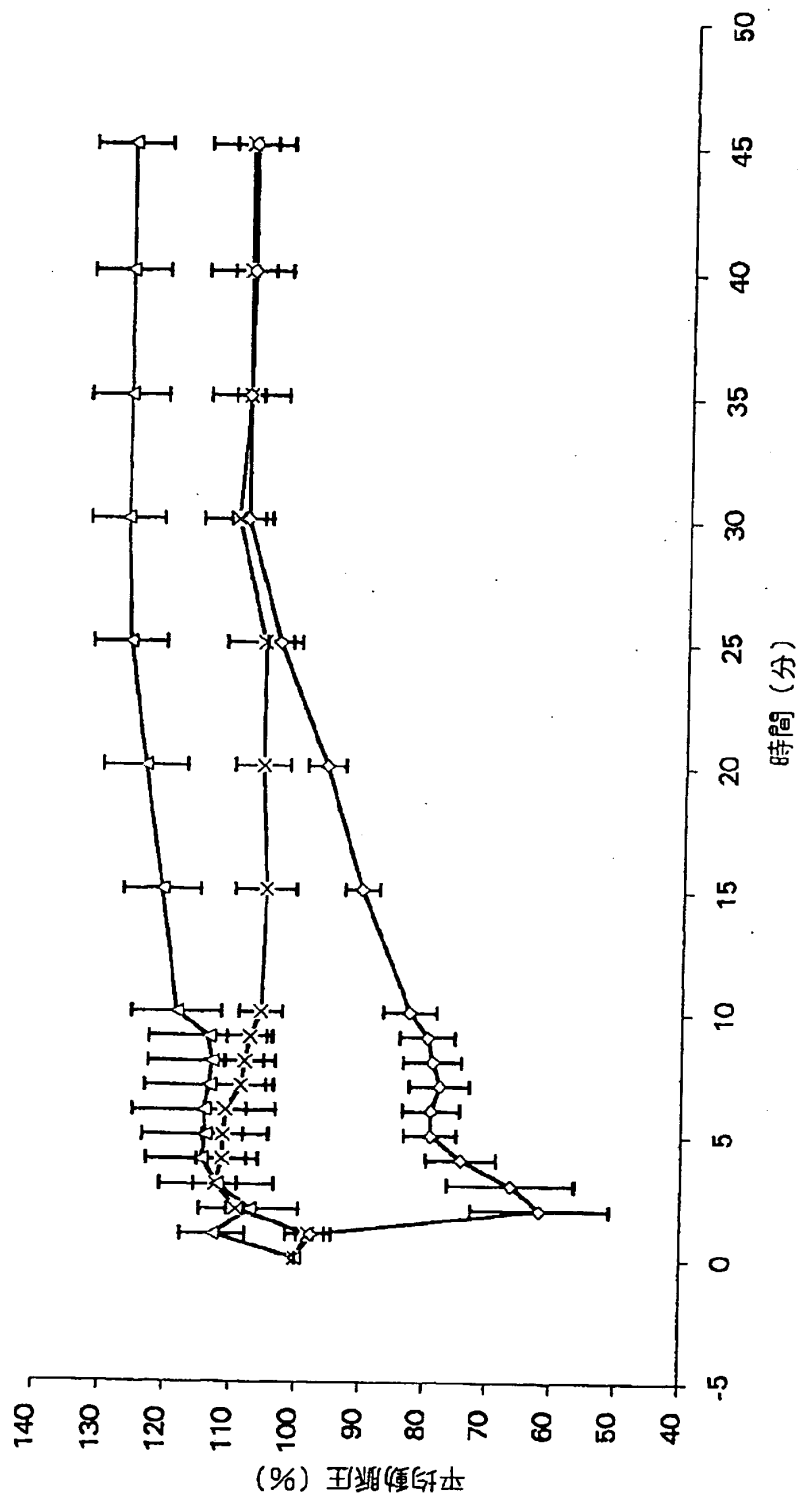


Fig. 1: アセチルサリチル酸なし (◇) のリボソーム、アセチルサリチル酸あり (△) のリボソーム及びアセチルサリチル酸あり (×) のマンニトール溶液を注射した後におけるラットの平均動脈圧 (N=6、中央値±SEM) の時間的経過

[Drawing 2]

リボソーム (ASS10mg/kg添加) 及び前投薬なしのリボソームを  
豚に用いたときの血液プールの

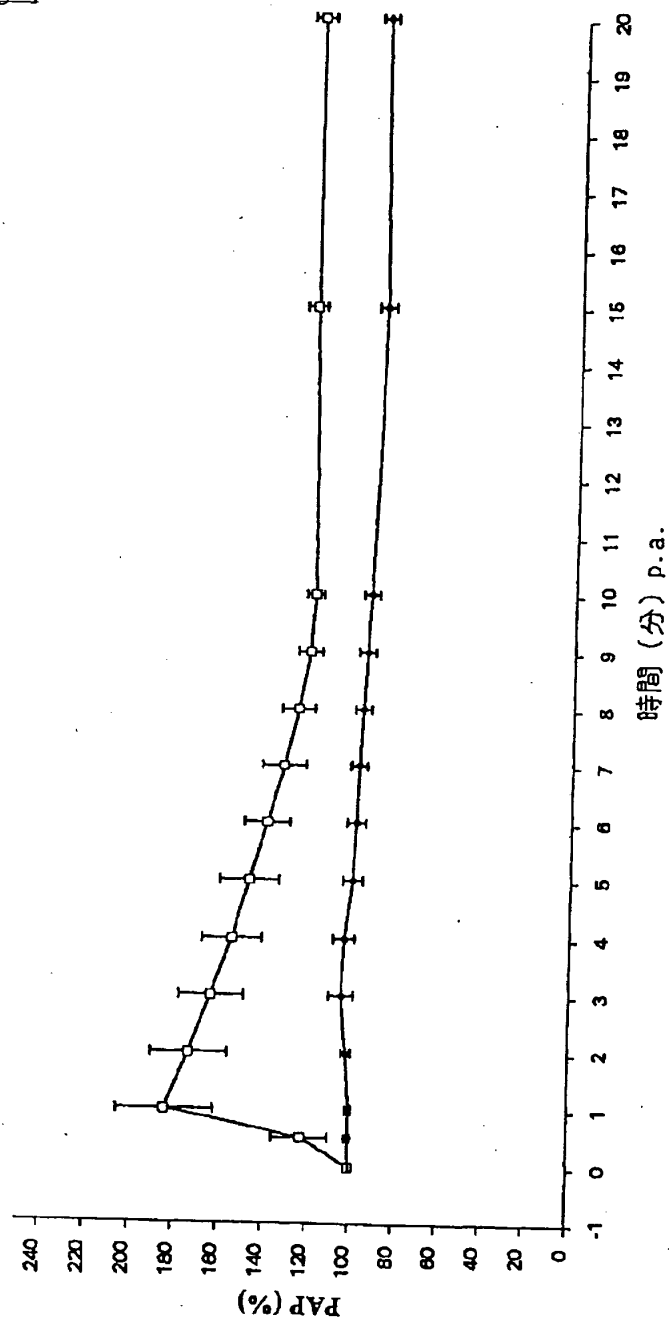


Fig. 2:

アセチルサリチル酸の前投薬なし (□) 乃至はアセチルサリチル酸の前投薬あり (◆) のリボソーム (ヨウ素10mg/kg) を注射した後に於けるドイツ農村産豚の肺動脈圧 (PAP) (N=6、中央値±SEM) の時間的経過

[Drawing 3]

リボソーム (ASS10mg/kg添加) 及び前投薬なしのリボソームを  
豚に用いたときの血液アール

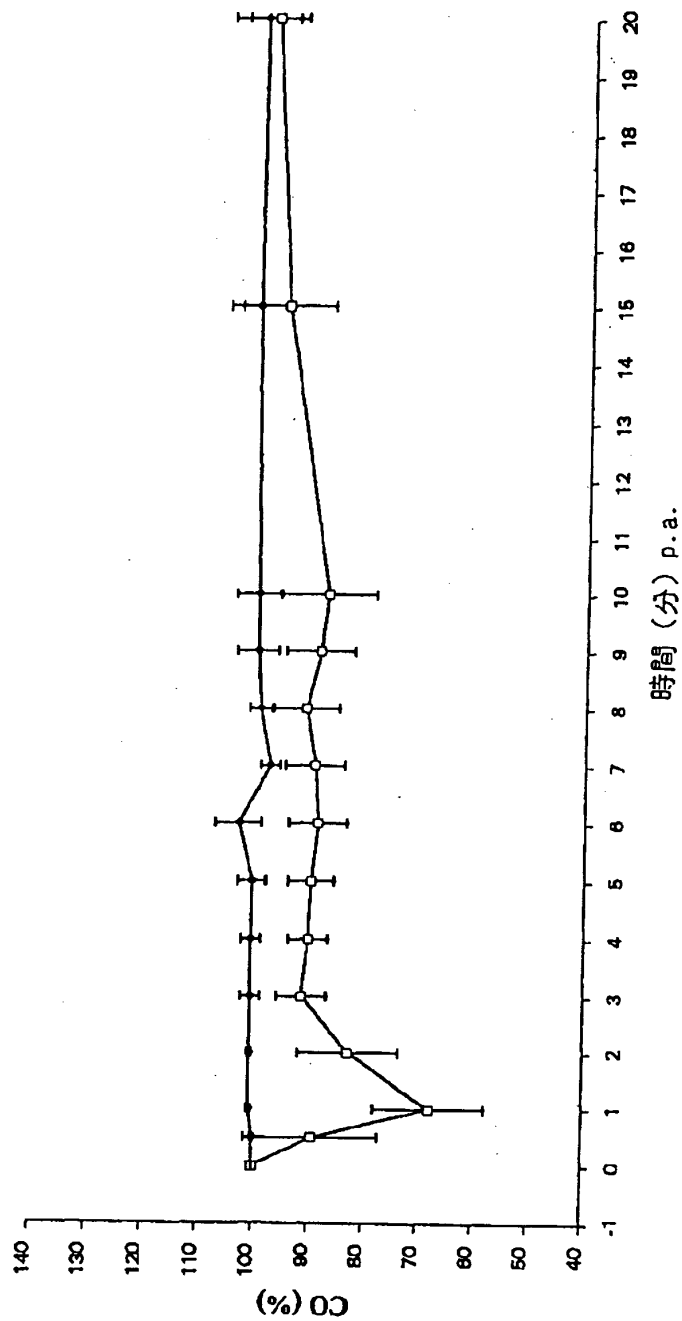


Fig. 3: アセチルサリチル酸の前投薬なし (□) 乃至はアセチルサリチル酸の前投薬あり (◇) のリボソーム (ヨウ素10mg/kg) を注射した後におけるドイツ農村産豚の右心室における心拍出量 (CO) (N = 6、中央値 ± SEM) の時間的経過

[Drawing 4]

前投薬 (A S S 10mg/kg) を行った後のリボソーム (ヨウ素250mg/kg)  
の血液アール

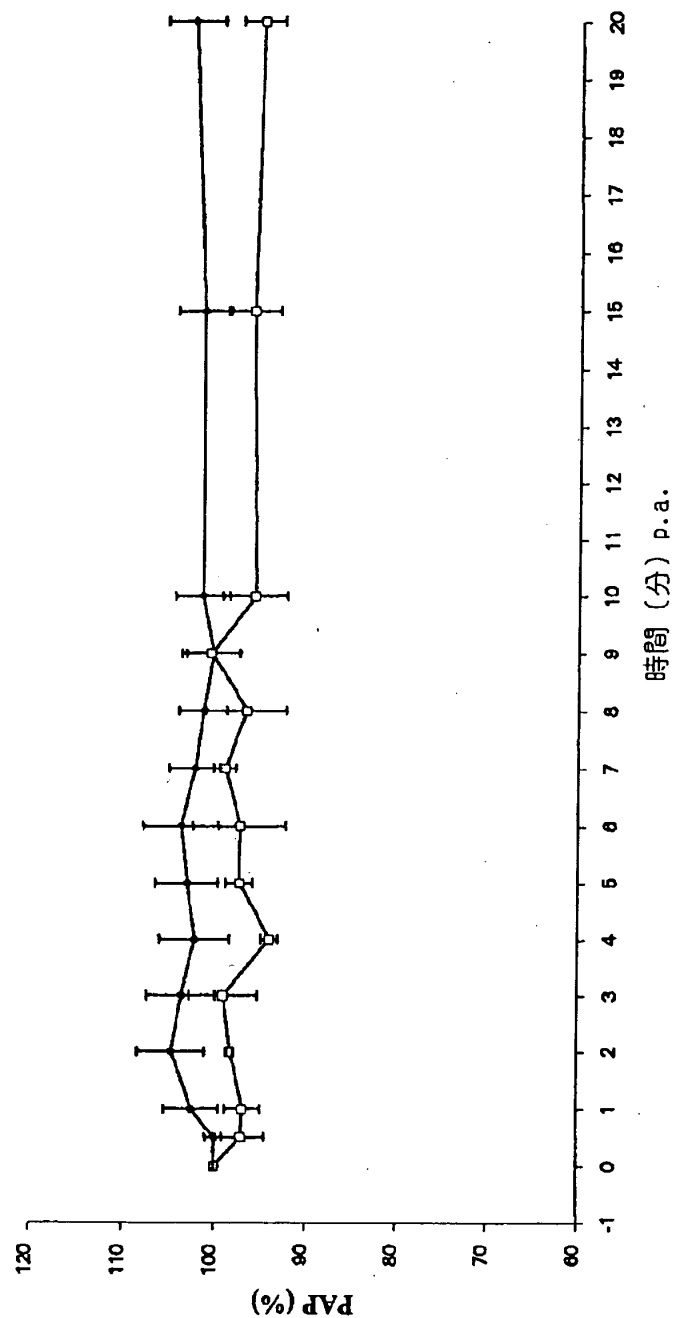


Fig.4: アセチルサリチル酸を前投薬した (◆) リボソーム (ヨウ素250mg/kg) を注射した後におけるドイツ農村産豚の肺動脈圧 (P.A.P) (N = 3、中央値 ± S.E.M) を、コントロール (ウルトラピスト) (□) と比較して示した時間的経過

[Translation done.]